

УДК 616.281-001:616.282.8:547.759.3
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-40-46>

Метаболические изменения в эндолимфе при профилактическом и лечебном применении производного триазино-индола на модели акустической травмы

В. В. Дворянчиков¹, М. С. Кузнецов², В. Л. Пастушенков¹, А. Е. Голованов², В. С. Исаченко¹, А. Л. Пастушенков³, А. И. Кузенкова²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, 191015, Россия

Цель исследования: изучить на модели акустической травмы влияние производного триазино-индола на некоторые параметры углеводного обмена в эндолимфе при профилактическом и лечебном применении. Экспериментальные животные и методы: опыты проведены на 82 мышах, самки гибридов F1 линий CBA и C57BL/6 массой не менее 17 г в возрасте 4–12 недель. При моделировании острой акустической травмы на животное в течение 3 часов воздействовали белым шумом уровнем 107 дБ УЗД и полосой частот 3 – 100 000 кГц. С лечебной целью осуществлялось однократное внутривенное введение производного триазино-индола сразу после шумового воздействия. Препарат вводили в дозах 5, 7 и 10 мг/кг массы животного. С профилактической целью выполнялось внутримышечное введение препарата перед нанесением акустической травмы. Препарат вводили в дозах 5, 7 и 10 мг/кг массы животного один раз в день в течение 3 дней перед шумовым воздействием. Препаратом сравнения являлся цитофлавин. Группе контроля вводился 0,9%-ный раствор NaCl. При использовании моделей акустической травмы оценивали уровень метаболических процессов в улитке внутреннего уха по содержанию глюкозы и молочной кислоты (лактата) в лабиринтной жидкости до и через 2 часа после патологического воздействия. Результаты и обсуждение: производное триазино-индола как при профилактическом, так и при лечебном введении существенно корректирует изменения показателей гликолитического обмена (глюкоза, лактат) в эндолимфе, тем самым улучшая биоэнергетику клеток внутреннего уха. Наилучший эффект наблюдается при введении препарата в дозе 10 мг/кг. При сравнении с цитофлавином антигипоксическое действие производного триазино-индола более выражено.

Ключевые слова: акустическая травма, лечение, антигипоксанты, глюкоза, профилактика, лактат, гликолитический обмен.

Для цитирования: Дворянчиков В. В., Кузнецов М. С., Пастушенков В. Л., Голованов А. Е., Исаченко В. С., Пастушенков А. Л., Кузенкова А. И. Метаболические изменения в эндолимфе при профилактическом и лечебном применении производного триазино-индола на модели акустической травмы. *Российская оториноларингология*. 2022;21(3):40–46. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-40-46>

Metabolic changes in endolymph during preventive and therapeutic application of triazino-indole derivative on acoustic trauma model

V. V. Dvoryanchikov¹, M. S. Kuznetsov², V. L. Pastushenkov¹, A. E. Golovanov², V. S. Isachenko¹, A. L. Pastushenkov³, A. I. Kuzenkova²

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia

³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, 191015, Russia

Objective of the study. To investigate the effect of triazino-indole derivative on the parameters of glycolysis in the endolymph during preventive and therapeutic use on the model of acoustic trauma. Experimental animals and methods. The experiments were carried out on 82 mice, female F1 hybrids of the CBA and C57BL/6 lines weighing at least 17 g at the age of 4–12 weeks. When simulating an acute acoustic trauma, an animal

was exposed to white noise with a level of 107 dB SPL and frequency band 3–100,000 kHz. For therapeutic purposes, a single intravenous injection of a triazino-indole derivative was carried out immediately after noise exposure. The drug was administered at doses of 5, 7, and 10 mg/kg of animal weight. For prophylactic purposes, the intramuscular drug injection was administered before the acoustic trauma application. The drug was administered at doses of 5, 7, and 10 mg/kg of animal weight once a day for 3 days before noise exposure. The Cytoflavin was a reference drug. A normal saline was administered to the control group. When using the acoustic trauma models, the metabolic processes level in the cochlea was assessed by the glucose and lactic acid (lactate) content in the labyrinth fluid before and 2 hours after pathological exposure. Results and discussion. The triazino-indole derivative, both during preventive and therapeutic administration, significantly corrects changes in the glycolysis (glucose, lactate) indicators in the endolymph, thereby improving the bioenergetics of the inner ear cells. The best effect is observed when the drug is administered at a dose of 10 mg/kg. When compared with Cytoflavin, the antihypoxic effect of the triazino-indole derivative is more pronounced.

Keywords: acoustic trauma, treatment, antihypoxic drugs, glucose, prevention, lactate, glycolysis.

For citation: Dvoryanchikov V. V., Kuznetsov M. S., Pastushenkov V. L., Golovanov A. E., Isachenko V. S., Pastushenkov A. L., Kuzenkova A. I. Metabolic changes in endolymph during preventive and therapeutic application of triazino-indole derivative on acoustic trauma model. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(3):40-46. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-40-46>

Введение

Проблема повреждения органа слуха при чрезмерном акустическом воздействии не теряет своей актуальности [1, 2]. Ведущая роль в повреждении клеток внутреннего уха при акустической травме отводится гипоксии [3, 4].

Гипоксия – типовой патологический процесс, развивающийся в результате недостаточности биологического окисления. Приводит к нарушению энергетического обеспечения функций и пластических процессов в организме [5].

В настоящее время в литературе все больше находит применение термин «биоэнергетическая» гипоксия. В ее основе лежит нарушение активности цитохромоксидазы – кислородзависимого фермента дыхательной цепи митохондрий, при участии которого происходит окисление цитохрома C и восстановление кислорода до молекул воды [6].

В механизме доставки кислорода к клеткам кортиева органа выделяют три этапа. Первый (организменный) реализуется за счет транспортной функции крови. Кровоснабжение внутреннего уха осуществляется посредством лабиринтной артерии, являющейся ветвью базилярной артерии или ее ветвью от передней нижней мозжечковой артерии. Второй связан с проникновением кислорода через межклеточное пространство и мембрану клетки. Третий этап осуществляется внутри клетки и описан в литературе как «тканевое дыхание» [7].

Акустическая травма (АТ) приводит к нарушению микроциркуляции во внутреннем ухе, которое связывают с особенностями его кровоснабжения [8–10]. Гемодинамические сдвиги приводят к нарушению кислородного гомеостаза, что провоцирует запуск путей апоптоза и некроза волосковых клеток и нейронов слухового пути. Вследствие чего возникают клинические признаки заболевания (снижение слуха, шум в ушах, нарушение разборчивости речи) [11].

В настоящее время не существует общепринятого подхода к терапии АТ. В арсенал лекарственных средств и методов, используемых для ее купирования, входят глюкокортикостероиды, вазоактивные препараты, ноотропы, антиоксиданты, антигипоксанты, витамины, гипербарическая оксигенация [12, 13].

Актуальным является поиск средств, обладающих антисурдитантным эффектом за счет влияния на биоэнергетику клеток внутреннего уха и позволяющих предотвратить стойкое ухудшение слуха и инвалидизацию пострадавших после АТ.

Цель исследования

Изучить на модели АТ влияние производного триазино-индола на параметры гликолитического обмена в эндолимфе при профилактическом и лечебном применении.

Экспериментальные животные и методы

Опыты проведены на 82 мышах, самки гибридов F1 линий СВА и С57BL/6 массой не менее 17 г в возрасте 4–12 недель, доставленных из питомника лабораторных животных РАМН «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Эксперименты проводили через 14 дней после адаптации животных в виварии. Этические принципы обращения с лабораторными животными были соблюдены в соответствии с приказом Минздрава РФ от 12.08.1977 № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» и European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purposes, CETS N 123.

При моделировании острой АТ на животное в течение 3 часов воздействовали белым шумом уровнем 107 дБ УЗД и полосой частот 3–100 000 кГц.

Использовали две схемы проверки эффективности действия производного триазино-индола с применением описанной выше модели АТ.



Рис. 1. Хирургическая операция для обеспечения доступа к костному лабиринту экспериментального животного
Fig. 1. Surgical operation to provide access to the bony labyrinth of the experimental animal

1. Однократное внутривенное введение препарата сразу после шумового воздействия. Препарат вводили в дозах 5, 7 и 10 мг/кг массы животного. Уровень глюкозы и лактата в лабиринтной жидкости измеряли через 2 часа после введения препарата.

2. Профилактическое внутримышечное введение препарата перед нанесением АТ. Препарат вводили в дозах 5, 7 и 10 мг/кг массы животного один раз в день в течение 3 дней перед шумовым воздействием. Уровень глюкозы в лабиринтной жидкости измеряли через 2 часа после шумового воздействия.

В качестве препарата сравнения применяли цитофлавин, который вводили внутривенно в дозе 1,7 мл/кг массы животного, обладающий, как и производное триазино-индола, антигипоксическим действием [14]. Группа контроля получала 0,9%-ный раствор натрия хлорида.

Для оценки уровня глюкозы и молочной кислоты (лактата) в лабиринтной жидкости до и после шумового воздействия у экспериментального животного позади буллы разрезали мягкие ткани и открывали доступ к костному лабиринту (рис. 1). В стенке костного лабиринта делали небольшое отверстие и погружали в него выступ тест-полоски.

Оценка уровня глюкозы и лактата в лабиринтной жидкости у экспериментальных животных осуществляли с использованием стандартного глюкометра FreeStyleLite (Abbott, UK) и прибора AccutrendPlus, а также соответствующих тест-полосок.

Данные в таблицах представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей – Me [Q 25 ÷ Q 75], числа наблюдений. Вследствие небольшого числа наблюдений для сравнения групп использовали непараметрический метод для несвязанных выборок с применением U-критерия Манна–Уитни. Использованный метод сравнения указан в виде сноски к соответствующей таблице значений. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05. Для статисти-

стического анализа был использован статистический пакет SPSS.

Результаты исследования

При нанесении АТ происходит статистически значимое увеличение содержания глюкозы и лактата в эндолимфе внутреннего уха экспериментальных животных в сравнении с контрольной группой (табл. 1), что говорит об активации процессов анаэробного гликолиза и является следствием гипоксии клеток кортиева органа.

Через 2 часа после АТ на фоне введения производного триазино-индола в лабиринтной жидкости животных отмечается статистически значимое уменьшение уровня глюкозы ($p < 0,001$) в зависимости от дозы: на 2,6; 2,97 и 3,4 ммоль/л при введении 5, 7 и 10 мг/кг препарата соответственно. Уменьшение уровня глюкозы при введении цитофлавина составило 1,6 ммоль/л. По нашему мнению, это свидетельствует об увеличении утилизации глюкозы клетками кортиева органа на фоне гипоксии под воздействием препарата, что способствует улучшению их биоэнергетики (табл. 2).

При сравнении содержания уровня лактата при введении производного триазино-индола в дозе 7 и 10 мг/кг со значениями, полученными после АТ в группе контроля, установлено статистически значимое различие ($p < 0,01$). Этот факт, вероятно, указывает на уменьшение роли анаэробного гликолиза при введении препарата. У животных, которым вводили препарат после АТ в зависимости от его дозировки 5, 7 и 10 мг/кг, наблюдалось уменьшение уровня лактата в эндолимфе на 0,2, 0,6 и 0,5 ммоль/л соответственно. При введении цитофлавина уменьшение уровня лактата составило 0,3 ммоль/л.

Уровень содержания лактата в лабиринтной жидкости после профилактического введения производного триазино-индола в течение 3 дней в сравнении с группой контроля статистически значимо уменьшался в зависимости от дозы

Таблица 1
Уровень глюкозы и лактата в лабиринтной жидкости интактных мышей и через 2 часа после нанесения АТ

Table 1
Glucose and lactate levels in the labyrinth fluid of intact mice and 2 hours after application of AT

Группа	Содержание глюкозы, ммоль/л	Содержание лактата, ммоль/л
Интактные мыши (n = 11)	6,4 [6,1; 6,6]	0,45 [0,4; 0,5]
Группа контроля (n = 12)	8,1 [7,8; 8,3]*	1,0 [0,8; 1,7]*

* $p < 0,001$ – степень значимости по сравнению с показателем у интактных мышей.

Таблица 2

Уровень глюкозы в лабиринтной жидкости мышей через 2 часа после однократного внутривенного введения производного триазино-индола на модели АТ

Table 2

The level of glucose in the labyrinth fluid of mice 2 hours after a single intravenous introduction of a triazino-indole derivative on the AT model

Препарат, доза	Содержание глюкозы, ммоль/л	Содержание лактата, ммоль/л
Трисан 5 мг/кг, n = 11	5,5 [4,7; 6,3]**	0,8 [0,5; 1,2]
Трисан 7 мг/кг, n = 7	5,13 [4,9; 5,8]**	0,4 [0,3; 0,9]*
Трисан 10 мг/кг, n = 7	4,7 [4,0; 5,7]**	0,5 [0,4; 0,9]*
Цитофлавин 1,7 мл/кг, n = 8	6,5 [6,1; 6,7]**	0,7 [0,5; 1,0]

* p < 0,01, ** p < 0,001 – степень значимости по сравнению с показателем, полученным в контрольной группе после АТ.

(5, 7 и 10 мг/кг) вводимого препарата с 0,95 до 0,54 ммоль/л. Для уровня глюкозы наблюдалась такая же тенденция. Уменьшение концентрации составило с 8,9 до 4,95 ммоль/л в зависимости от дозы препарата (табл. 3).

Таким образом, применение производного триазино-индола приводило к уменьшению содержания в лабиринтной жидкости глюкозы и лактата, что, по нашему мнению, вероятно, обусловлено восстановлением аэробного окисления и оптимизацией углеводного обмена в клетках кортиевого органа при АТ.

Обсуждение

Изменение показателей церебральной гемодинамики при АТ влечет за собой сдвиги гомеостаза эндолимфы и уровня функционирования нервных образований лабиринта, в первую очередь, за счет изменения обеспечения уровня оксигенации [15, 16].

Известно, что при воздействии на организм экстремальных факторов, в том числе и шумов высокой интенсивности, в крови, головном мозге, печени и тканях других органов повышается содержание недоокисленных продуктов, осо-

бенно лактата, что приводит к развитию ацидоза [17]. В условиях возбуждения центральной нервной системы при интенсивных акустических нагрузках происходит резкое повышение аэробной и анаэробной фаз углеводного обмена, а в условиях снижения кислородного обеспечения тканей (в том числе и циркуляторной гипоксии) роль аварийного механизма выполняет анаэробный гликолиз, что приводит к распаду глюкозы и к еще большему накоплению лактата [18]. Лактат увеличивает потребление кислорода в нейронной сети за счет повышения синтеза АТФ в митохондриях и ослабляет синаптическую передачу в нейронах за счет снижения высвобождения нейромедиаторов из пресинаптических окончаний [19]. Накопление в клетке лактата сопровождается активацией монокарбоксилат-транспортера, который транспортирует лактат и H⁺ в межклеточное пространство. Снижение pH приводит к значительному снижению активности ферментов: фосфофруктокиназы, гексокиназы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [20]. Вследствие этого в значительной степени ингибируется аэробный гликолиз, что вторично приводит к снижению активности цикла Кребса, что в конечном итоге

Таблица 3

Уровень глюкозы в лабиринтной жидкости мышей через 2 часа после нанесения АТ в схеме профилактических многократных внутримышечных инъекций (3 дня) производного триазино-индола в дозе 5, 7 и 10 мг/кг

Table 3

The level of glucose in the labyrinth fluid of mice 2 hours after the application of AT in the scheme prophylactic multiple intramuscular injections (3 days) of a triazino-indole derivative at a dose of 5, 7 and 10 mg/kg

Препарат, доза	Содержание глюкозы, ммоль/л	Содержание лактата, ммоль/л
Трисан 5 мг/кг, n = 11	8,9 [8,7; 9,0]**	0,95 [0,92; 0,97]
Трисан 7 мг/кг, n = 8	6,85 [6,7; 7,0]**	0,6 [0,58; 0,61]**
Трисан 10 мг/кг, n = 7	4,95 [4,9; 5,17]**	0,54 [0,52; 0,55]*

* p < 0,01, ** p < 0,001 – степень значимости по сравнению с показателем, полученным в контрольной группе после АТ.

уменьшает выработку АТФ. Таким образом, избыток лактата – серьезная угроза для тканевого гомеостаза и организма в целом.

Приоритет в разработке антигипоксантов не только в нашей стране, но и в мире принадлежит кафедре фармакологии Военно-медицинской академии. Еще в 1960-х годах под руководством профессоров В. М. Виноградова, Л. В. Пастушенкова были созданы первые антигипоксанты: гутимин, а затем алмид и амтизол [21]. Четко установлено положительное поливалентное влияние этих средств на энергетику клетки. На фоне приема антигипоксантов снижается уровень гиперлактацидемии. При этом часть лактата через глюконеогенез вступает вновь в кругооборот глюкозы, часть утилизируется через окислительное декарбоксилирование и вступает в цикл Кребса. При их применении оптимизируется основной обмен, уменьшается потребность организма в кислороде в результате тотального снижения дыхательного контроля во всех клетках, стабилизируются клеточные мембраны и мембраны органелл клеток, в частности мембраны митохондрий, предотвращается разобщение окисления с фосфорилированием при гипоксии [22].

Н. П. Катунина, В. Е. Новиков, И. М. Гнеушев (2019) изучали влияние антигипоксанта ω Q-1043 на параметры углеводного обмена в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. Они отмечали повышение уровня глюкозы крови и гликогена

печени, что, по их мнению, предотвращает гипогликемию на фоне применения препарата, препятствует развитию цитоплазматического ацидоза и нарушений энергетического обмена [23]. При введении антигипоксанта на основе янтарной кислоты (реамберин) отмечена нормализация содержания лактата в смешанной венозной крови, что позволяет компенсировать метаболический ацидоз и способствует в постгипоксическом периоде восстановлению процессов аэробного метаболизма [24].

Выводы

Производное триазино-индола как при профилактическом в течение 3 дней до акустической травмы, так и при лечебном парентеральном введении через 2 часа после акустической травмы существенно корригирует изменения показателей углеводного обмена (глюкоза, лактат) в эндолимфе, тем самым улучшая биоэнергетику клеток внутреннего уха.

Наилучший лечебный и профилактический эффект наблюдается при введении препарата в дозе 10 мг/кг.

При сравнении с цитофлавином антигипоксическое действие производного триазино-индола более выражено.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюсан А. О., Ураскулова Б. Б., Узденова Х. А. Эпидемиология и структура травматических повреждений уха в Карачаево-Черкесской Республике. *Российская оториноларингология*. 2021;20(5):13–18 <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-13-18>.
2. Дайхес Н. А., Аденинская Е. Е., Мачалов А. С. Экспертная значимость профиля аудиометрической кривой при диагностике потери слуха, вызванной шумом. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):27–32. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-27-32>
3. Hertzano R., Lipford E. L., Depireux D. Noise: Acoustic Trauma to the Inner Ear. *Otolaryngol Clin North Am*. 2020;53(4):531-542. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2020.03.008>
4. Дворянчиков В. В., Кузнецов М. С., Глазников Л. А., Морозова М. В., Гофман В. Р., Фаткина И. А. Использование задержанной вызванной отоакустической эмиссии в качестве скринингового метода оценки слуха после воздействия шума высокой интенсивности. *Российская оториноларингология*. 2021;20(4):21–26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-21-26>
5. Новицкий В. В., Уразова О. И. Патофизиология. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 896 с.
6. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М: РАН, 2019. 215 с.
7. Kurabi A., Keithley E. M., Housley G. D., Ryan A. F., Wong A. C. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hear Res*. 2017;349:129-137. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.11.013>
8. Trune D.R., Nguyen-Huynh A. Vascular Pathophysiology in Hearing Disorders. *Semin Hear*. 2012;33(3):242-250. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315723>
9. Кузнецов М. С., Морозова М. В., Дворянчиков В. В., Глазников Л. А., Пастушенков В. Л., Гофман В. Р. Современные подходы и перспективные направления в лечении острой сенсоневральной тугоухости акутравматического генеза. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):88–92. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505188>
10. Ураскулова Б. Б., Гюсан А. О. Наблюдение острой кохлеовестибулопатии вертебро-базиллярного генеза на фоне гипертонического криза. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):103–106. doi:10.18692/1810-4800-2019-4-103-106
11. Sonbay Yılmaz N. D., Saka C., Oktay Arslan B., Aygener Yeşilyurt N., Saka D., Ardic S., Akın İ. The effect of hypoxia on hearing function. *Turk J Med Sci*. 2019;49(5):1450-1454. <https://doi.org/10.3906/sag-1902-210>

12. Koochakzadeh S., Gupta A., Nguyen S. A., McRackan T. R., Kil J., Bhenswala P. N., Lambert P. R. Hearing Outcomes of Treatment for Acute Noise-Induced Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otol Neurotol*. 2020;41(8):971-981. doi: 10.1097/MAO.0000000000002760.
13. Клинические рекомендации «Сенсоневральная тугоухость у взрослых». М., 2016. 27 с.
14. Журавский С. Г. Ухо и метаболизм (патобιοхимические аспекты). Слухоулучшающий эффект цитофлавина в сурдологической практике: пособие для врачей. СПб., 2009. 72 с.
15. Золотова Т. В., Овсянников В. Г., Дубинская Н. В., Лобзина Е. В. Моделирование сенсоневральной тугоухости в эксперименте. *Российская оториноларингология*. 2018;2:35–38. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-35-38>
16. Маерович И. М. Гематолабиринтный барьер. Л.: Медицина, 1973. 126 с.
17. Новиков В. Е., Катунина Н. П. Фармакология и биохимия гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;2:73–87.
18. He J., Zhu Y., Aa J., Smith P.F., De Ridder D., Wang G., Zheng Y. Brain Metabolic Changes in Rats following Acoustic Trauma. *Front Neurosci*. 2017;11:148. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00148>
19. Hollnagel J. O., Cesetti T., Schneider J., Vazetdinova A., Valiullina-Rakhmatullina F., Lewen A., Rozov A., Kann O. Lactate Attenuates Synaptic Transmission and Affects Brain Rhythms Featuring High Energy Expenditure. *iScience*. 2020;23(7):101316. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101316>
20. Кобляков В. А. Гипоксия и гликолиз как возможные объекты противоопухолевого воздействия. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1(2):44-49. <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2014.1.2.44-49>
21. Виноградов В. М. Некоторые итоги и перспективы изучения гутимиона – одного из первых антигипоксических средств. Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972.
22. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Заплутанов В. А., Смагина А. Н. Антигипоксиканты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;9:63–68.
23. Катунина Н. П., Новиков В. Е., Гнеушев И. М. К механизму антигипоксического действия комплексного соединения никотиновой кислоты. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;1:42–48 <https://sgma.info/ru/issues-archive/2019.html?download=608:2019-1>
24. Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Кырнышев А. Г., Смирнов Д. Б., Кравченко-Бережная Н. Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксиканта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология*. 2014;10(1):33–42. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>

REFERENCES

1. Gyusan A.O., Uraskulova B.B., Uzdenova H.A. Epidemiology and structure of traumatic injuries of ear in the Karachay-Cherkessk Republic. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(5):13-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-13-18>
2. Daikhes N. A., Adeninskaya E. E., Machalov A. S. Expert significance of the audiometric curve profile in the diagnosis of noise-induced hearing loss. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(3):27-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-27-32>
3. Hertzano R., Lipford E.L., Depireux D. Noise: Acoustic Trauma to the Inner Ear. *Otolaryngol Clin North Am*. 2020;53(4):531-542. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2020.03.008>
4. Dvoryanchikov V. V., Kuznetsov M. S., Glaznikov L. A., Morozova M. V., Gofman V. R., Fat'kina I. A. Use of transient evoked otoacoustic emissions as a hearing screen after high-intensity noise exposure. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(4):21-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-21-26>
5. Novitsky V. V., Urazova O. I. Pathophysiology. Т. 1. М.: GEOTAR-Media, 2020. 896 p. (In Russ.)
6. Lukyanova L. D. Signaling mechanisms of hypoxia. М., 2019. 215 p. (In Russ.)
7. Kurabi A., Keithley E. M., Housley G. D., Ryan A. F., Wong A. C. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hear Res*. 2017;349:129-137. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.11.013>
8. Trune D. R., Nguyen-Huynh A. Vascular Pathophysiology in Hearing Disorders. *Semin Hear*. 2012;33(3):242-250. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315723>
9. Kuznecov M. S., Morozova M. V., Dvoryanchikov V. V., Glaznikov L. A., Pastushenkov V. L., Gofman V. R. Modern approaches and prospective directions in treatment of acute sensorineural hearing loss following acoustic trauma. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):88-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20208505188>
10. Uraskulova B. B., Gyusan A. O. Observation of acute vertical basilar cochleovestibulopathy associated with hypertensive crisis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(4):103-106. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-103-106>. (In Russ.)
11. Sonbay Yilmaz N.D., Saka C., Oktay Arslan B., Aygenç Yeşilyurt N., Saka D., Ardiç S., Akin İ. The effect of hypoxia on hearing function. *Turk J Med Sci*. 2019;49(5):1450-1454. <https://doi.org/10.3906/sag-1902-210>
12. Koochakzadeh S., Gupta A., Nguyen S. A., McRackan T. R., Kil J., Bhenswala P. N., Lambert P. R. Hearing Outcomes of Treatment for Acute Noise-Induced Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otol Neurotol*. 2020;41(8):971-981. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002760>
13. Clinical recommendations „Sensorineural hearing loss in adults“. М., 2016. 27 p. (In Russ.)
14. Zhuravsky S. G. Ear and metabolism (pathobiochemical aspects). The hearing-improving effect of cytoflavin in surdological practice. Saint Petersburg, 2009. 72 p. (In Russ.)
15. Zolotova T. V., Ovsyannikov V. G., Dubinskaya N. V., Lobzina E. V. Simulation of sensorineural hearing loss in the experiment. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018;2:35-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-35-38>
16. Maerovich I. M. Hematolabyrinth barrier. Leningrad: Medicine, 1973. 126 p. (In Russ.)
17. Novikov V. E., Katunina N. P. Pharmacology and biochemistry of hypoxia. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2002; 2:73-87 (In Russ.).
18. He J., Zhu Y., Aa J., Smith P. F., De Ridder D., Wang G., Zheng Y. Brain Metabolic Changes in Rats following Acoustic Trauma. *Front Neurosci*. 2017;11:148. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00148>

19. Hollnagel J. O., Cesetti T., Schneider J., Vazetdinova A., Valiullina-Rakhmatullina F., Lewen A., Rozov A., Kann O. Lactate Attenuates Synaptic Transmission and Affects Brain Rhythms Featuring High Energy Expenditure. *iScience*. 2020;23(7):101316. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101316>
20. Koblyakov V. A. Hypoxic state and glycolysis as a possible anticancer therapeutic target. *Advances in Molecular Oncology*. 2014;1(2):44-49. <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2014.1.2.44-49>. (In Russ.)
21. Vinogradov V. M. Some results and prospects of studying gutimine – one of the first antihypoxic agents. *Pharmacology of amidine compounds*. K: Stiinza, 1972. (In Russ.)
22. Okovity S. V., Sukhanov D. S., Zaplutanov V. A., Smagina A. N. Antihypoxants in current clinical practice. *Klinicheskaya medicina*. 2012;9:63-68. (In Russ.)
23. Katunina N. P., Novikov V. E., Gneushev I. M. Mechanism of antihypoxic action of a complex compound of nicotinic acid. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2019;1: 42–48. (In Russ.). <https://sgma.info/ru/issues-archive/2019.html?download=608:2019-1>
24. Shakh B. N., Lapshin V. N., Kyrnyshv A. G., Smirnov D. B., Kravchenko-Berezhnaya N. R. Metabolic Effects of a Succinic Acid. *General Reanimatology*. 2014;10(1):33-42 (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>.

Информация об авторах

Дворяничков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

✉ **Кузнецов Максим Сергеевич** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры оториноларингологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6); e-mail: mskuznecov2@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-3486>

Пастушенков Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: pastprof@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-0181>

Голованов Андрей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент, врио начальника кафедры оториноларингологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6); e-mail: lor_vma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7277-103X>

Исаченко Вадим Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>

Пастушенков Александр Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармации, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41); e-mail: palunov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-9900>

Кузнецова Анна Игоревна – ординатор клиники оториноларингологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6); e-mail: anna-kuzenkova@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8706-5776>

Information about the authors

Vladimir V. Dvoryanchikov – MD, Professor, director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

✉ **Maxim. S. Kuznetsov** – MD Candidate, Doctoral Student of the Department of Otorhinology, Kirov Military Medical Academy (6, Academician Lebedev str., Saint Petersburg, Russia, 194044); e-mail: mskuznecov2@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-3486>

Vladimir L. Pastushenkov – MD, Professor, Senior Scientific Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: pastprof@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-0181>

Andrei E. Golovanov – MD Candidate, Associate Professor Department of Otolaryngology, Kirov Military Medical Academy (6, Academician Lebedev str., Saint Petersburg, Russia, 194044); e-mail: lor_vma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7277-103X>

Vadim S. Isachenko – MD, Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: 3162256@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>

Aleksandr L. Pastushenkov – MD Candidate, Associate Professor, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015); e-mail: palunov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-9900>

Anna I. Kuzenkova – Resident of the ENT Clinic, Department of Otorhinology, Kirov Military Medical Academy (6, Academician Lebedev str., Saint Petersburg, Russia, 194044); e-mail: anna-kuzenkova@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8706-5776>

Статья поступила 25.02.2022

Принята в печать 15.05.2022